

論文内容要旨

Comparisons of aluminum and silica elution from various glass vials
(アルミニウム及びケイ素の溶出に関するガラスバイアル間の比較)

薬学専攻 地域医療薬学 小川 徹

本論文では、医薬品の処方想定したリン酸緩衝液から不溶性異物が発生した経験を基に、この不溶性異物の発生原因を調査し、ホウケイ酸ガラスからなるガラスバイアルに各種緩衝液を保存した際の不溶性異物発生に関して、ガラスからの溶出物、緩衝液の種類及びガラス表面加工の差異に着目し、緩衝液によって溶出されるガラス内成分とその緩衝液とで発生する不溶性異物の発生傾向について評価を行った。

参考論文 1 では、リン酸緩衝液の保存中に発生した不溶性異物について、その成分分析に基づき発生傾向と発生要因について突き止め、特定の保存条件下で、リン酸緩衝液がガラスバイアル表面より溶出されたアルミニウムイオンと結合し、難溶解性複合体を形成することを示した。

参考論文 2 では、参考論文 1 で確認されたようなアルミニウム由来の不溶性異物が、他の緩衝液でも発生し得るか否か、また発生する場合のその発生度合いについて、リン酸緩衝液の他、クエン酸緩衝液、ヒスチジン緩衝液及び酢酸緩衝液を用いて、ガラスからのアルミニウムの溶出性、及びアルミニウムの緩衝液との複合体形成能の二面から評価した。その結果、これら緩衝液の中でリン酸緩衝液、なおかつ中性のリン酸緩衝液が最も、アルミニウム由来の不溶性異物を発生するリスクが高いことを示した。

これらの参考論文を踏まえ、主論文では、ガラスバイアルのサプライヤー、サイズ、及び表面加工技術の差異が与える、リン酸緩衝液から発生するアルミニウム由来の不溶性異物の発生傾向への影響を、アルミニウムの溶出性を焦点に評価を行った。バイアル間の不溶性異物発生リスクの評価は、クエン酸緩衝液を用いることにより、効率的に評価できることを示した。加えて、サルファー処理バイアルはサルファー剤洗浄後の熱処理に起因するガラス表面の平滑化によりアルミニウム溶出の低下が期待されること、及び、 SiO_2 コーティングは内容液が酸性の場合、特にアルミニウム溶出を防止する効果があることを示した。

本研究によって、緩衝液をガラスバイアルに保存することによって、Si と共に生地管組成比に従って Al が溶出され、その溶出された Al 由来の不溶性粒子が生成される可能性があること、またリン酸緩衝液はクエン酸緩

衝液，ヒスチジン緩衝液及び酢酸緩衝液に比べて，アルミニウム由来の不溶性異物を発生するリスクが高いこと，さらにそのリスクはクエン酸緩衝液によって評価が可能であることを示した．この知見によって，各注射剤の容器を選定する状況において，適切な評価法を用いることにより，不溶性異物の発生リスクの低い緩衝剤を選択することや，不溶性異物の発生リスクの低いバイアルを選ぶことができ，有効期間を通じて不溶性異物の発生の恐れを排除することができると考えられる．